

# 上海市 599 名 15 岁以下儿童乙型肝炎感染危险因素的研究

黎健 李燕婷 吴寰宇 任宏 袁政安

**【摘要】** 目的 研究影响上海市 15 岁以下儿童感染乙型肝炎(乙肝)病毒(HBV)的危险因素,为提高儿童乙肝免疫预防效果提供依据。方法 以 2006 年全国乙肝血清流行病学调查上海现场的 599 名 1~15 岁儿童为研究对象,按是否感染 HBV 分为研究组和对照组,进行单因素分析并拟合多因素 logistic 回归模型,探讨影响儿童感染 HBV 的危险因素。结果 全部调查对象中感染 HBV 的儿童共有 15 例,感染率为 2.50%。经综合考虑单因素分析和多因素分析,母亲怀孕时 HBsAg 状况、乙肝疫苗接种史、出生地点是影响儿童感染 HBV 的危险因素( $P < 0.05$ ),OR 值分别为母亲 HBsAg 阳性者 5.338,未接种乙肝疫苗者 42.118,在家出生者 12.239。结论 进一步降低上海市儿童 HBV 感染率,免疫预防的干预重点应为外来流动孕产妇和 HBsAg 阳性孕产妇,并应改进乡镇级医院新生儿乙肝免疫预防条件。

**【关键词】** 乙型肝炎;疫苗;危险因素;儿童

**Study on the risk factors of HBV infection in children under the age of 15 in Shanghai** LI Jian, LI Yan-ting, WU Huan-yu, REN Hong, YUAN Zheng-an. Department of Acute Infectious Disease, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China  
Corresponding author: YUAN Zheng-an, Email: zayuan@scdc.sh.cn  
This work was supported by a grant from the Constructing Program of Shanghai Municipal Public Health Key Discipline (No. 08GWZX0101)

**【Abstract】 Objective** To identify the risk factors of HBV infection in children under the age of 15 in Shanghai and to further enhance the effectiveness of hepatitis B vaccines among children. **Methods** Using the data from Shanghai under the national hepatitis B serum epidemiological survey in 2006, 599 children aged 1-15 years old were selected as subjects, the subjects were divided into study group and control group by their status on HBV infection. Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were used to identify the risk factors of HBV infection among children. **Results** Out of 599 children, 15 of them were infected by HBV with the infection rate as 2.50%. Data from both univariate and multivariate analysis showed that the HBsAg status of their mothers during pregnancy, the history of hepatitis B vaccination and place of birth appeared to be risk factors of hepatitis B infection ( $P < 0.05$ ), with the OR value of 5.338 for HBsAg-positive mother, 42.118 for no history of hepatitis B vaccination and 12.239 for home-delivery, respectively. **Conclusion** In order to further decrease the rate of HBV infection among children in Shanghai, intervention should be focusing on both migrant and HBsAg-positive pregnant women. Also, the condition of hepatitis B vaccine immunization for newborns in some township hospitals should be improved.

**【Key words】** Hepatitis B; Vaccine; Risky factor; Children

2006 年我国乙型肝炎(乙肝)血清流行病学调查显示,1~4 岁和 5~14 岁儿童的 HBsAg 携带率分别为 0.96% 和 2.42%。根据 1992 年和 2006 年两次全国血清学调查结果估计,1992 年以来感染乙肝病毒(HBV)的儿童数减少了近 8000 万人,儿童 HBsAg

携带者减少了 1900 万人<sup>[1]</sup>。上海市于 1986 年起开展新生儿乙肝血源性疫苗免疫预防的区域性接种,是全国最早参加乙肝疫苗接种的试点省份之一。1992 年起上海市在全市范围全面开展新生儿乙肝疫苗的接种,并于 1997 年起在全市开始基因工程乙肝疫苗的免疫接种。上海市新生儿乙肝疫苗全程接种率由 1992 年的 96.0% 升至目前的 99.90%。为了解现阶段上海市 15 岁以下儿童的 HBV 感染状况,探讨影响儿童感染 HBV 的危险因素,为进一步提高

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.05.013

基金项目:上海市公共卫生重点学科建设计划(08GWZX0101)

作者单位:200336 上海市疾病预防控制中心急性传染病防治科

通信作者:袁政安, Email: zayuan@scdc.sh.cn

儿童乙肝免疫预防效果提供依据,进行了本研究。

## 对象与方法

1. 研究对象:按照2006年全国人群乙肝血清流行病学调查方案,采取系统整群随机抽样的方法在上海市居住半年以上的常住人口中确定调查对象。调查现场为上海市1个市区和1个郊区,在每区随机抽取3个街道和3个乡镇,并按照一定的抽样间隔,以家庭为单位抽取调查对象。于2006年10月采用入户方式对抽中家庭的所有成员进行调查,共调查居民1250人,以其中的599名1~15岁儿童为研究对象。

2. 现场调查:本研究包括入户问卷调查和血标本采集。现场调查以前,由上海市疾病预防控制中心按照全国统一方案培训调查员,合格后方可上岗。调查使用全国统一的调查表,调查的主要内容包括个人基本情况、乙肝相关因素、免疫接种史等。同时采集每名调查对象静脉血4 ml(满12月龄但不足2周岁的儿童采集静脉血2 ml),采血当天将血标本运送至所在区疾病预防控制中心分离血清, -20℃冻存。现场调查结束后将血清标本送至中国疾病预防控制中心。

3. 血清学检测:由中国疾病预防控制中心病毒预防控制所采用EIA法检测HBsAg、抗-HBs和抗-HBc三项。试剂为英科新创(厦门)科技有限公司产品(批号:2006071401),在有效期内使用,实验严格按试剂盒说明书操作。HBV感染的判定标准为HBsAg、抗-HBs和抗-HBc中,任一项阳性者判断为HBV感染标本(不包括有乙肝疫苗接种史且单抗-HBs阳性的标本)。

4. 统计学分析:采用EpiData 3.0软件建立数据库,双遍录入数据并逻辑校对后,将数据导入SPSS 13.0统计软件分析。率的比较采用 $\chi^2$ 检验,对可能导致儿童HBV感染的因素进行偏相关分析,采用logistic回归拟合多因素分析模型,并采用Hosmer-Lemeshow检验评价回归模型的拟合优度。采用容忍度(tolerance)和方差膨胀因子(variance inflation factor)进行自变量之间的多重共线性诊断,诊断标准为容忍度 $<0.1$ 与方差膨胀因子 $>10$ 时,则认为存在严重的多重共线性。经检验,未发现多重共线性。

## 结 果

1. 一般情况:599名1~15岁调查对象中,市区儿童为294人(49.08%),郊区儿童为305人

(50.92%);男性为318人,女性为281人,男女比例为1.13:1;男性平均年龄(5.70±3.47)岁,女性平均年龄(6.10±3.57)岁,两者构成比的差异无统计学意义( $\chi^2=11.145, P=0.675$ )。在有乙肝疫苗接种史的581人中,全程接种者为579人,占有接种史人数的99.66%。

2. 单因素分析:全部调查对象中感染HBV的儿童共有15例,感染率为2.50%,单因素分析结果见表1。市区儿童HBV感染率与郊区儿童HBV感染率的差异无统计学意义( $P=0.476$ ),儿童HBV感染率在性别上的差异无统计学意义( $P=0.985$ )。将调查对象按每5岁一组分成3个年龄组,各年龄组间HBV感染率的差异无统计学意义( $P=0.127$ )。按出生地点分为县级以上医院、乡镇级医院和在家出生3个组,各组间HBV感染率的差异有统计学意义( $P=0.047$ )。有无乙肝疫苗接种史间的HBV感染率差异有统计学意义( $P<0.001$ )。按照在出生后首针接种及时性分为 $<24\text{ h}$ 、 $2\sim 30\text{ d}$ 、 $>30\text{ d}$ 和未接种4个组,各组儿童HBV感染率的差异有统计学意义( $P<0.001$ )。母亲怀孕时HBsAg分别呈阳性、阴性和不详的儿童之间HBV感染率的差异有统计学意义( $P=0.042$ )。

3. 偏相关分析:单因素分析提示与15岁以下儿童感染HBV可能有关的危险因素包括母亲怀孕时HBsAg状况、出生地点、乙肝疫苗接种史和出生后首针及时性等。为有效揭示上述因素间的真实联系,识别混杂因素的干扰,运用偏相关分析对4个因素的相关性进行分析。由表2可见,在剔除因素间的混杂作用后,乙肝疫苗接种史与出生后首针及时性存在较强的相关关系(偏相关系数 $r=0.659, P<0.001$ ),出生地点与乙肝疫苗接种史( $r=-0.199, P<0.001$ ),以及出生地点与出生后首针及时性( $r=0.231, P<0.001$ )之间均存在较弱的相关关系。

4. 多因素logistic回归分析:为正确估计多个变量的综合效应,控制潜在混杂因素对分析结果的影响,将单因素分析所包括的全部变量纳入多因素分析,以HBV感染与否为因变量,拟合向后逐步logistic回归模型,规定引入水平为0.05,剔除水平为0.10。将各多分类无序自变量转换成哑变量后再参与模型拟合,各影响因素哑变量的设计与说明见表3,多因素分析的结果见表4。

从表4可见,在控制潜在混杂因素的影响后,最终有母亲怀孕时HBsAg状况、乙肝疫苗接种史、出生地点3个因素进入了logistic模型。综合单因素与

表1 上海市 599 名 1~15 岁儿童 HBV 感染者分布及单因素分析

变 量	人数	感染者		未感染者		$\chi^2$ 值	P 值
		例数	率(%)	例数	率(%)		
居住地						0.508	0.476
市区	294	6	2.04	288	97.96		
郊区	305	9	2.95	296	97.05		
性别						0.0004	0.985
男	318	8	2.52	310	97.48		
女	281	7	2.49	274	97.51		
年龄组(岁)						4.034*	0.127
1~5	312	6	1.92	306	98.08		
6~10	202	4	1.98	198	98.02		
11~15	85	5	5.88	80	94.12		
出生地点						4.492*	0.047
县级以上医院	525	11	2.10	514	97.90		
乡镇级医院	63	3	4.76	60	95.24		
在家出生	11	1	9.09	10	90.91		
乙肝疫苗接种史						48.552	<0.001
有	581	10	1.72	571	98.28		
无	18	5	27.78	13	72.22		
出生后首针接种及时性						19.759*	<0.001
0~24 h	486	8	1.65	478	98.35		
2~30 d	53	1	1.89	52	98.11		
>30 d	42	1	2.38	41	97.62		
未接种	18	5	27.78	13	72.22		
母亲 HBsAg 状况						5.575*	0.042
阴性	540	11	2.04	529	97.96		
阳性	13	1	7.69	12	92.31		
未检	46	3	6.52	43	93.48		

注: \* Fisher 精确检验

表2 1~15 岁儿童感染 HBV 可能危险因素的偏相关分析

变 量	统计量	母亲 HBsAg 状况	乙肝疫苗 接种史	出生后首针 接种及时性	出生 地点
母亲 HBsAg 状况	r 值	1	-0.011	-0.009	-0.036
	P 值		0.782	0.824	0.382
乙肝疫苗接种史	r 值		1	0.659	-0.199
	P 值			<0.001	<0.001
出生后首针接种及时性	r 值			1	0.231
	P 值				<0.001

表3 影响因素及哑变量设计

变 量	哑变量	对照分类水平
年龄组(岁)	6~10岁、11~15岁	1~5岁
出生地点	乡镇级医院、在家出生	县级以上医院
出生后首针接种及时性	2~30 d、>30 d、未接种	0~24 h
母亲 HBsAg 状况	阳性、未检	阴性

多因素分析的结果,认为以上 3 个因素对于儿童感染 HBV 影响的差异有统计学意义。母亲怀孕时 HBsAg 状况是影响儿童感染 HBV 的重要因素,母亲怀孕时 HBsAg 阳性的儿童感染 HBV 的可能性是母

表4 影响儿童感染 HBV 的多因素 logistic 回归模型拟合结果

变 量	$\beta$	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值(95%CI)
母亲 HBsAg 状况	-	6.711	0.035	-
未检	1.952	2.928	0.087	7.046(0.753~65.944)
阳性	1.675	4.954	0.026	5.338(1.221~23.329)
乙肝疫苗接种史				
否	3.740	27.785	<0.001	42.118(10.482~169.235)
出生地点				
乡镇级医院	1.472	4.027	0.045	4.358(1.035~18.354)
在家出生	2.505*	4.697	0.030	12.239(1.271~117.872)
常数项	-4.807	98.134	<0.001	0.008

亲怀孕时 HBsAg 阴性者的 5.338 倍 ( $P<0.05$ )。未接种乙肝疫苗的儿童,感染 HBV 的可能性是接种过乙肝疫苗的 42.118 倍 ( $P<0.05$ )。在家出生的儿童感染 HBV 的可能性为在县级以上医院出生者的 12.239 倍 ( $P<0.05$ );在乡镇级医院出生的儿童感染 HBV 的可能性为在县级以上医院出生者的 4.358 倍 ( $P<0.05$ )。经采用 Hosmer-Lemeshow 检验评价回归模型的拟合优度,显示本模型有较好的拟合优度 ( $\chi^2=0.18, P=0.671$ ),  $r^2=0.223$ 。

### 讨 论

2006 年全国人群乙肝血清流行病学调查是以 160 个国家疾病监测点为基础,采用多阶段整群随机抽样方法进行的全国性调查。本研究是以该调查中上海市现场的 1~15 岁儿童为研究对象,以其中的 HBV 感染者为研究组、未感染者为对照组。由于近年来上海市新生儿的乙肝疫苗全程接种率一直稳定在 99% 以上,本研究中 HBV 感染儿童数较少,采用 logistic 回归分析得出的有统计学意义的影响因素,对儿童感染 HBV 的影响可能较不稳定。考虑到本研究采用系统整群随机抽样,且两组研究对象在居住地区、性别和年龄等因素的差异无统计学意义,均衡性较好,研究结果应该能反映现阶段上海市儿童感染 HBV 的主要危险因素。

单因素分析表明,出生地点、乙肝疫苗接种史、出生后首针接种及时性和母亲怀孕时 HBsAg 状况与儿童感染 HBV 有关系。接种乙肝疫苗是公认的预防感染 HBV 的最好方式,而要获得最佳的保护效果,就要及时、全程的接种乙肝疫苗,特别是首针疫苗的及时性很重要<sup>[2,3]</sup>。本研究偏相关分析显示,出生地点与乙肝疫苗接种史,以及出生地点与出生后首针接种及时性都存在一定的相关关系 ( $P<0.001$ ),提示出生地点可以影响到儿童出生后能否及时、全程地接种乙肝疫苗,尤其是在开展新生儿接

种乙肝疫苗的初期。多因素分析能归纳各危险因素的综合效应,控制潜在混杂因素的影响。通过将单因素分析的所有变量纳入 logistic 回归模型,显示母亲怀孕时 HBsAg 状况、乙肝疫苗接种史、出生地点为 HBV 感染的危险因素。与国内类似研究不同<sup>[4]</sup>,本研究乙肝疫苗的首针接种及时性没有进入多因素模型。母亲怀孕时 HBsAg 阳性是新生儿感染 HBV 的独立危险因素。本研究显示,母亲 HBsAg 阳性的儿童感染 HBV 的可能性是母亲怀孕时 HBsAg 阴性者的 5.338 倍。如果不采取任何干预措施,单纯 HBsAg 阳性孕妇分娩的新生儿约 35%~40% 可发展为 HBV 携带者,而 HBsAg 和 HBeAg 双阳性孕妇分娩的新生儿约 85%~90% 可发展为 HBV 携带者<sup>[5]</sup>。Myron<sup>[6]</sup>曾报道在美国 200 万 HBV 携带者中,有 40% 是由垂直传播所致。在开展新生儿全面接种乙肝疫苗以后,HBV 的母婴传播对新生儿的威胁更显突出<sup>[7]</sup>。有关乙肝疫苗接种技术的分析表明,有乙肝疫苗接种史即可获得一定程度的免疫保护。本研究表明,未接种乙肝疫苗的儿童,感染 HBV 的可能性是接种过乙肝疫苗者的 42.118 倍,与国内相关研究一致<sup>[8]</sup>。出生地点对于儿童感染 HBV 具有显著性影响,出生地点可以影响到新生儿及时、全程接种乙肝疫苗。本研究表明,在家出生的儿童感染 HBV 的可能性为在县级以上医院出生者的 12.239 倍。本次调查的对象是在上海地区居住半年以上的常住人口,包括少部分外来农村妇女,由于经济条件差、观念落后、交通困难等原因而未住院分娩,致使这部分儿童有可能没有接种乙肝疫苗,或者拖延了接种的时间。在乡镇级医院出生的儿童感染 HBV 的可能性为在县级以上医院出生者的 4.358 倍,提示应进一步提高部分乡镇级医院的新生儿乙肝疫苗接种的条件和水平。国内有关研究表明,儿童的年龄差异是影响 HBV 感染的危险因素<sup>[9]</sup>,其原因可能为乙肝疫苗纳入计划免疫管理的初期,新生儿乙肝疫苗接种率还较低。上海市于 1992 年起就在全市范围内开展新生儿乙肝疫苗接种,因此本研究没有观察到年龄对儿童感染 HBV 的影响。

本研究表明,为进一步降低儿童 HBV 感染率,应进一步加强对孕产妇的孕产保健和系统管理,提高其住院分娩率,从而提高新生儿乙肝疫苗接种率和出生后首针及时率,同时改进乡镇级医院新生儿乙肝免疫预防条件,最大限度提高乙肝免疫预防的保护效果。对于 HBsAg 阳性的孕产妇,应鼓励其到条件较好的医院去分娩,可以对新生儿进行乙肝免

疫球蛋白和乙肝疫苗的联合免疫,对预防 HBV 的母婴传播可以起到有效的保护作用。此外,在开展新生儿全面接种乙肝疫苗以阻断 HBV 的母婴传播后,HBV 的水平传播对儿童的威胁更显突出,要注重对儿童 HBV 水平传播的预防。

#### 参 考 文 献

- [1] The result of national population hepatitis B sero-epidemiology survey. Chinese Center for Disease Control and Prevention. 2008-4-23 [2009-11-10]. <http://www.chinacdc.net.cn/n272442/n272530/n3246177/23316.html>. (in Chinese)  
全国人群乙肝血清流行病学调查结果. 中国疾病预防控制中心. 2008-4-23 [2009-11-10]. <http://www.chinacdc.net.cn/n272442/n272530/n3246177/23316.html>.
- [2] Liu CB, Su CA. Viral hepatitis B vaccine prevention and it related problem in China. Chin J Epidemiol, 2004, 25(5): 377-378. (in Chinese)  
刘崇柏, 苏崇鏊. 中国乙型肝炎疫苗免疫及存在的问题. 中华流行病学杂志, 2004, 25(5): 377-378.
- [3] Liu CB, Su CA, Wang CX, et al. Analysis on health education on hepatitis B control and prevention in rural areas in China. Chin J Vaccin Immun, 2006, 12(2): 91-93. (in Chinese)  
刘崇柏, 苏崇鏊, 汪诚信, 等. 农村乙型肝炎防治健康教育效果分析. 中国计划免疫, 2006, 12(2): 91-93.
- [4] Zhou Y, Wu RH, Cai ZK, et al. Case control study of influential factors on hepatitis B infection in children. Strait J Prev Med, 2007, 13(2): 17-19. (in Chinese)  
周勇, 吴瑞红, 蔡志坤, 等. 儿童感染乙肝表面抗原的影响因素病例对照研究. 海峡预防医学杂志, 2007, 13(2): 17-19.
- [5] Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR, 2005, 54(16): 1-31.
- [6] Myron JT. The problem of immunity inoculation of hepatitis B in neonatal infant and children. Am J Med, 1989, 87(3A): 33-35.
- [7] Plitt SS, Somily AM, Slingh AE. Outcome from a Canadian public health prenatal screening program for hepatitis B: 1997-2004. Can J Public Health, 2007, 98(3): 194-197.
- [8] Hu YS, Wang XJ, Chen YS, et al. Study on hepatitis B birth dose coverage in the western and mid-level provinces of China. Chin J Vaccin Immun, 2006, 12(2): 88-90. (in Chinese)  
胡苑笙, 王晓军, 陈园生, 等. 中国中西部地区新生儿乙型肝炎疫苗首针及时接种状况调查. 中国计划免疫, 2006, 12(2): 88-90.
- [9] Ma JC, Han CZ, Qi SX, et al. A nested case control study for risk factors impacting hepatitis B vaccination in Hebei, China. Chin J Exp Clin Virol, 2008, 22(3): 201-204. (in Chinese)  
马景臣, 韩彩芝, 齐顺祥, 等. 乙肝疫苗免疫预防效果影响因素的巢式病例对照研究. 中华实验和临床病毒学杂志, 2008, 22(3): 201-204.

(收稿日期: 2009-11-18)

(本文编辑: 张林东)